

# ALL 免疫療法新藥 Blinatumomab

奇美醫療財團法人柳營奇美醫院藥劑部藥師 翁騰崧

## 摘要

急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 由於病程進展迅速，早期發現可藉由化學療法或化學療法結合標靶治療得到有效緩解，但接受治療後有可能再度復發使病情惡化，blinatumomab 為新一代免疫療法藥品，經臨床證實能治療費城染色體陰性復發或頑固 B 細胞前驅因子之急性淋巴性白血病。

關鍵字：急性淋巴性白血病、免疫療法、blinatumomab、Acute lymphoblastic leukemia、ALL、immunotherapy

## 壹、前言

白血病又稱作血癌，為骨髓生成過多、且分化不成熟白血球細胞所造成的疾病。因為不成熟的白血球數過多，導致正常白血球數量降低，病人容易出現倦怠感、出血等症狀，甚至增加感染風險<sup>1</sup>。在104年臺灣癌症年報的數據顯示，約有1,956名初診病人被診斷出有白血病；急性淋巴性白血病比急性骨髓性白血病較好發於孩童，且男性發生的比率高於女性<sup>2</sup>。目前白血病主要常見有四種類型，分別為急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)，急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)，慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 與慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)<sup>1</sup>。

## 貳、急性淋巴性白血病簡介

### 一、病因

造成急性淋巴性白血病的病因有許多說法，最主要為基因變異影響，常被討論的基因變異有 ETV6-RUNX1, BCR-ABL1, iAMP21及異常雙倍染色體等等，這些不正常的基因變異都有可能導致急性淋巴性白血病的發生<sup>3</sup>。

### 二、症狀

常見的症狀有發燒、貧血、倦怠、頭暈、心悸、呼吸困難、出血、縱膈腔腫塊、骨頭疼痛與瀰漫性血管內凝血等<sup>4</sup>。

### 三、診斷

主要會先了解病人過去病史後，做初步

通訊作者：翁騰崧／通訊地址：台南市柳營區太康里201號

服務單位：奇美醫療財團法人柳營奇美醫院藥劑部藥師／聯絡電話：(0) 06-6226999

理學檢查、骨髓穿刺、切片檢查、電腦斷層掃描或超音波掃描，最後依據臨床狀況及相關檢驗報告數值診斷<sup>5</sup>。

#### 四、治療

依據世界衛生組織分類，急性淋巴性白血病可分成三種亞型：B細胞前驅因子急性淋巴白血病 (precursor B cell ALL)、成熟B細胞急性淋巴白血病 (mature B cell ALL) 和T細胞前驅因子急性淋巴白血病 (precursor T cell ALL)；其中B細胞前驅因子急性淋巴白血病於成人最常見。根據美國國家癌症資訊網 (NCCN) 治療指引，目前急性淋巴性白血病治療方式有化學治療、化學治療結合標靶治療、免疫療法以及骨髓移植。Blinatumomab 適用治療費城染色體陰性復發或頑固B細胞前驅因子之急性淋巴性細胞白血病成人病人<sup>6-7</sup>。

### 參、Blinatumomab 於急性淋巴性白血病治療

#### 一、機轉

Blinatumomab 屬於免疫療法，透過活化病人自身免疫功能，使癌細胞被破壞。Blinatumomab 本身具有雙特異性T細胞接合器，藉由引導體內 CD3 T 細胞，以 CD19 B 細胞為目標進行連結，進而活化內生的T細胞。活化的T細胞會影響癌細胞的突觸生成，進而增加細胞黏附分子、產生細胞溶蝕蛋白、釋出發炎性細胞激素，使 CD19的細胞再導向溶解死亡<sup>7</sup>。

#### 二、使用劑量

Blinatumomab 單次週期為靜脈連續輸注28天，之後停藥14天，總共42天為一個週

期，一個療程為2個週期的引導治療後，再接著3個週期的鞏固治療。使用2個週期治療且達到完全緩解 (CR) 病人經評估風險效益後，最多可額外接受3個週期的鞏固治療。Blinatumomab 在45 kg 以上的病人，第1治療週期的1-7天給予9 mcg/day，8-28天給予28 mcg/day，29-42天停藥完成第1週期，後續週期1-28天給予28 mcg/day，29-42天停藥後，再評估病人狀況<sup>8</sup>。

#### 三、劑量調整

##### (一) 出現下列狀況應立即暫停給藥

1.第3級細胞激素釋放症候群、腫瘤溶解症候群。2.第3級神經毒性。3.第3級肝酵素增高。4.第3級其他臨床不良相關反應<sup>8</sup>。

##### (二) 出現下列狀況應永久停止給藥

1.第4級細胞激素釋放症候群、腫瘤溶解症候群。2.第4級神經毒性或痙攣發作。3.第4級肝酵素增高。4.第4級其他臨床不良相關反應<sup>8</sup>。

上述分級根據美國國家癌症研究院不良反應常用術語標準第 4.0版分級，嚴重屬於第3級，危及性命屬於第4級。

##### (三) 不確定是否調整劑量

1.肝功能不良病人目前無相關研究文獻說明劑量是否需調整；2.輕度、中度腎功能不良病人無須調整使用劑量，3.重度腎功能不良病人，目前無相關研究文獻說明劑量是否需調整<sup>8</sup>。

#### 四、配製方式

Blinatumomab 藥品包裝內含 IV 溶液穩定劑和 blinatumomab 凍晶粉末瓶，溶液穩定

劑先加入預計用藥的 IV 袋，穩定劑加入 IV 袋可防止藥物沾黏於軟袋和管線。IV 袋限用不含 diethylhexylphthalate (DEHP-free) 的 PVC、polyolefin 或 ethyl vinyl acetate (EVA) 材質的輸注袋以及符合美國藥典之 0.9% 氯化鈉注射液。Blinatumomab 使用 3 mL 符合美國藥典的無菌注射用水沿管壁緩緩注入，不可直接加到凍晶粉末，配製和輸注前，須注意配製溶液是否沉澱或起霧，若有切勿使用。最後將配製好的 blinatumomab 加入已含有溶液穩定劑之 0.9% 氯化鈉注射液中完成配製。(注意：溶液穩定劑不可加直接加在 blinatumomab 凍晶粉末瓶，會直接讓 blinatumomab 失去作用)<sup>8</sup>。

## 五、藥物動力學

清除率為 2.92 L/hr，半衰期為 2.11 小時<sup>8</sup>。

## 六、常見不良反應

發燒、頭痛、周邊水腫、嗜中性球低下合併發燒、噁心、低血鉀、便秘等<sup>8</sup>。

## 七、交互作用

目前無正式 blinatumomab 與其他藥物交互作用相關文獻，但開始接受治療後會有短暫細胞激素釋出可能會抑制 CYP450 酵素，為處理可能出現相關不良反應，建議併用 CYP450 代謝藥物時做毒性 (如：warfarin) 或濃度 (如：cyclosporine) 監測，根據監測結果調整藥物劑量<sup>8</sup>。

## 八、孕婦

目前無 blinatumomab 用於孕婦相關文獻，但仍不建議孕婦使用，根據藥物作用機轉，懷孕婦女使用可能會對胎兒造成傷害；具

有生育能力的婦女，在治療期間和施打最後一劑 blinatumomab 後之 48 小時內均須避孕<sup>8</sup>。

## 九、Blinatumomab 於急性淋巴性白血病治療效果

2015 年刊登於國際期刊 (The Lancet Oncology) 之開放、多中心的單組第二期臨床試驗，收錄 18 歲以上且為費城染色體陰性之復發型或頑固型 B 細胞前驅因子 ALL 病人，總共收錄 189 人。給藥方式為連續輸注且第 1-7 天給予 9 mcg/day，第 8-28 天給予 28 mcg/day，之後休息 14 天完成第 1 個週期，當接受完 2 個週期的治療達到完全緩解 (CR) 或完全緩解且部分血液中血球回復 (CRh) 才可接受額外第 3 個週期以上的治療。試驗的療效指標為完全緩解比率、完全緩解持續時間、完成 2 個週期微量殘留病灶 (MRD) 為陰性，結果顯示在前 2 個週期達成 CR 或 CRh 人數比率為 43%，無復發存活期中位數為 5.9 個月，整體存活期中位數為 6.1 個月<sup>9</sup>。

## 十、健保給付

Blinatumomab 目前尚未納入健保給付，而衛生福利部核可適應症為費城染色體陰性復發或頑固 B 細胞前驅因子之急性淋巴性細胞白血病成人病人。

## 肆、結論

急性淋巴性白血病由於病程進展快速，早期發現治療有助於病程緩解，但因為治療後仍有可能出現復發狀況，Blinatumomab 提供了一項新的治療選擇，藉由增強體內免疫反應，使病情能達到緩解，但免疫療法仍需考慮過度增強免疫系統的影響，使人體傷害降到最低，療效和生活品質才能達到最佳。

# A New Immunotherapy Medicine in ALL— Blinatumomab

Teng-Song Weng

Department of Pharmacy, Chi Mei Medical Center, Liouying

## Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) often develops quickly over days or weeks. Chemotherapy or chemotherapy combine target therapy is able to complete remission acute lymphoblastic leukemia on early detection. ALL may be relapsed after chemotherapy or chemotherapy combine target therapy for some time. Blinatumomab is a new immunotherapy drug which is approved for treatment of Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell precursor ALL.

## 參考資料：

1. National Institutes of Health. What you need to know about leukemia, Publication No. 13-3775, 2013, 30p.
2. 衛生福利部國民健康署：104年癌症登記年報。臺北：衛生福利部，2017。
3. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013; 381(9881):1943-55.
4. Karen S. Acute Lymphoblastic Leukemia Signs and symptoms. *Medscape*. 2018.
5. Collier, J.A.B. *Oxford Handbook of Clinical Specialties*, Third Edition. 1991. p. 810.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5):937-51.
7. Mølhøj M, Crommer S, Brischwein K, et al: CD19-/CD3-bispecific antibody of the BiTE class is far superior to tandem diabody with respect to redirected tumor cell lysis. *Mol Immunol*. 2007; 44(8):1935-43.
8. Blinatumomab藥品仿單。
9. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al: Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1):57-66.



琉璃蛩蝶